

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro


**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 233/18, 233/20, A61K 7/48, C07H 15/12	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/01807 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Januar 1996 (25.01.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02562 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Juli 1995 (03.07.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 24 530.0 12. Juli 1994 (12.07.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; D-40191 Düsseldorf (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÖLLER, Hinrich [DE/DE]; Haydnstrasse 27, D-40789 Monheim (DE). WACHTER, Rolf [DE/DE]; Clausthal-Zellerfelder-Strasse 48, D-40595 Düsseldorf (DE). BUSCH, Peter [DE/DE]; Gottfried- August-Bürger-Strasse 10, D-40699 Erkrath (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>	
(54) Title: PSEUDOCERAMIDES AND THEIR USE AS SKIN CARE PRODUCTS (54) Bezeichnung: PSEUDOCERAMIDE UND IHRE VERWENDUNG ALS HAUTPFLEGEMITTEL (57) Abstract New pseudoceramides have the formula (I), in which R ¹ CO stands for a branched, saturated and/or unsaturated acyl residue with 8 to 50 carbon atoms, R ² stands for hydrogen or an optionally hydroxy-substituted alkyl residue with 1 to 30 carbon atoms, R ³ stands for a hydroxyalkyl residue with 2 to 12 carbon atoms and 1 to 10 hydroxyl groups or for a glycosyl residue, provided that the sum of the carbon atoms of residues R ¹ and R ² be at least 16. These new pseudoceramides are suitable as synthetic barrier lipids for skin care products. <div style="text-align: right;"> $\begin{array}{c} \text{O} \text{ R}^2 \\ \\ \text{R}^1 - \text{C} - \text{N} - \text{R}^3 \end{array} \quad (I)$ </div>		
(57) Zusammenfassung Es werden neue Pseudoceramide der Formel (I) vorgeschlagen, in der R ¹ CO für einen verzweigten, gesättigten und/oder ungesättigten Acylrest mit 8 bis 50 Kohlenstoffatomen, R ² für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls hydroxysubstituierten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, R ³ für einen Hydroxyalkylrest mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und 1 bis 10 Hydroxylgruppen oder einen Glycosylrest steht, mit der Maßgabe, daß die Summe der Kohlenstoffatome der Reste R ¹ und R ² mindestens 16 beträgt. Die Stoffe eignen sich als "synthetic barrier lipids" zur Herstellung von Hautpflegemitteln.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

PSEUDOCERAMIDE UND IHRE VERWENDUNG ALS HAUPTPFLEGEMITTEL

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Pseudoceramide, die erhältlich sind durch Umsetzung verzweigten Fettsäuren, ihren Säurechloriden oder Anhydriden mit Aminen, ein Verfahren zur Herstellung der Pseudoceramide, Hautpflegemittel mit einem Gehalt der Pseudoceramide sowie die Verwendung der Pseudoceramide zur Herstellung von Hautpflegemitteln.

Stand der Technik

Für die Elastizität und das Aussehen der Haut spielt ein ausbalancierter Wasserhaushalt in den einzelnen Hautschichten eine wichtige Rolle. In der Dermis und in der Grenzschicht der Epidermis nahe der Basalmembran ist der Gehalt an gebundenem Wasser am größten. Die Hautelastizität wird entscheidend durch die Kollagenfibrillen in der Dermis geprägt, wobei die spezifische Konformation des Kollagens durch den Einbau von Wassermolekülen erreicht wird. Eine Zerstörung der Lipid-Barriere im Stratum Corneum (SC) beispielsweise durch Tenside führt zu einem Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes, wodurch die wäßrige Umgebung der Zellen gestört wird. Da das in tieferen Hautschichten gebundene Wasser nur über Gefäße über die Kör-

perflüssigkeit, nicht aber von außen zugeführt werden kann, wird deutlich, daß der Erhalt der Barrierefunktion des Stratum Corneum essentiell für den Gesamtzustand der Haut ist. [vgl. S.E. Friberg et al., C.R. 23. CED-Kongress, Barcelona, 1992, S.29].

Ceramide stellen lipophile Amide langkettiger Fettsäure dar, die sich im allgemeinen von Sphingosin bzw. Phytosphingosin ableiten. Erhebliche Bedeutung hat diese Klasse von körpereigenen Fettstoffen gewonnen, seitdem man sie im interzellulären Raum zwischen den Corneozyten als Schlüsselkomponenten für den Aufbau des Lipid-Bilayers, also der Permeabilitätsbarriere, im Stratum Corneum der menschlichen Haut erkannt hat. Ceramide haben Molekulargewichte von deutlich unter 1000, so daß bei äußerer Zufuhr in einer kosmetischen Formulierung das Erreichen des Wirkortes möglich ist. Die externe Applikation von Ceramiden führt zur Restaurierung der Lipidbarriere, wodurch den geschilderten Störungen der Hautfunktion ursächlich entgegengewirkt werden kann. [vgl. R.D. Petersen, Cosm. Toil. 107, 45 (1992)].

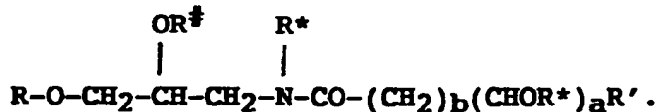
Dem Einsatz von Ceramiden sind infolge ihrer mangelnden Verfügbarkeit bislang Grenzen gesetzt. Es hat daher bereits Versuche gegeben, ceramidanaloge Strukturen, sogenannte "synthetic barrier lipids (SBL)" oder "Pseudoceramide" zu synthetisieren und zur Hautpflege einzusetzen. [vgl. G.Imokawa et al., J.Soc. Cosmet. Chem. 40, 273 (1989)].

So werden beispielsweise in den Europäischen Offenlegungsschriften EP-A 0 277 641 und EP-A 0 227 994 (Kao) Ceramidanalogue der folgenden Struktur vorgeschlagen:

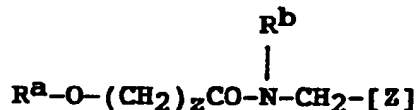


- 3 -

Aus den Europäischen Offenlegungsschriften EP-A 0 482 860 und EP-A 0 495 624 (Unilever) sind ceramidverwandte Strukturen der folgenden Formel bekannt:



Für den Schutz von Haut und Haaren werden in der Europäischen Patentanmeldung EP-A 0 455 429 (Unilever) ferner Zuckerderivate der folgenden Zusammensetzung vorgeschlagen:



Hierbei steht R^a für Wasserstoff oder einen ungesättigten Fettacylrest, z für Zahlen von 7 bis 49, R^b für einen Hydroxyalkyl- und Z für einen Zucker- oder Phosphatrest.

Ungeachtet dieser Versuche ist der Erfolg, der sich mit diesen Stoffen erzielen läßt, bislang unbefriedigend; insbesondere wird das Leistungsvermögen natürlicher Ceramide nicht erreicht. Ferner sind die Synthesesequenzen technisch aufwendig und daher kostspielig, was die Bedeutung der Substanzen zusätzlich relativiert.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt darin, neue leistungsstarke ceramidanaloge Strukturen zu entwickeln, die sich durch eine möglichst einfache Synthese auszeichnen. Eine weitere Aufgabe besteht darin, neue Pseudoceramide auf Basis nicht-tierischer Rohstoffe herzustellen.

...

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind Pseudoceramide der Formel I



in der R^1CO für einen verzweigten, gesättigten und/oder ungesättigten Acylrest mit 8 bis 50 Kohlenstoffatomen, R^2 für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls hydroxysubstituierten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, R^3 für einen Hydroxyalkylrest mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und 1 bis 10 Hydroxylgruppen oder einen Glycosylrest steht, mit der Maßgabe, daß die Summe der Kohlenstoffatome der Reste R^1 und R^2 mindestens 16 beträgt.

Besonders bevorzugt sind Pseudoceramide der Formel I worin R^1CO für den verzweigten Acylrest einer Guerbetsäure mit 12 bis 36 Kohlenstoffatomen, R^2 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe, R^3 für einen Hydroxyalkylrest mit 6 Kohlenstoffatomen und 5 Hydroxylgruppen oder einen Glucosylrest steht.

Herstellverfahren

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pseudoceramiden der Formel I



in der R^1CO für einen verzweigten, gesättigten und/oder ungesättigten Acylrest mit 8 bis 50 Kohlenstoffatomen, R^2 für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls hydroxysubstituierten Al-

...

kylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, R^3 für einen Hydroxyalkylrest mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und 1 bis 10 Hydroxylgruppen oder einen Glycosylrest steht, mit der Maßgabe, daß die Summe der Kohlenstoffatome der Reste R^1 und R^2 mindestens 16 beträgt, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) verzweigte Carbonsäuren der Formel II,



worin R^1CO die oben angegebene Bedeutung hat, in an sich bekannter Weise mittels Chlorverbindungen in ihre Säurechloride oder in ihre gemischten Anhydride überführt und
b) die resultierenden Säurechloride bzw. gemischten Anhydride mit Hydroxyalkylaminen bzw. Glucosylaminen der Formel III kondensiert,



worin R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

Ausgangsverbindungen

Im Sinne des erfindungsgemäßen Verfahrens kommen als verzweigte, gesättigte und/oder ungesättigte Carbonsäuren solche mit 8 bis 50 Kohlenstoffatomen in Betracht. Beispiele hierfür sind 2-Ethylhexancarbonsäure, Isotridecylcarbonsäure, Isopalmitinsäure und Isostearinsäure. Als Ausgangsstoffe sind besonders bevorzugt die sogenannten Guerbetsäuren mit 12 bis 36 Kohlenstoffatomen geeignet. Die erfindungsgemäß eingesetzten Säuren können in an sich bekannter Weise aus den entsprechenden ver-

zweigigen Alkoholen mit 8 bis 50 Kohlenstoffatomen, insbesondere den Guerbetalkoholen, erhalten werden. Die Guerbetalkohole erhält man durch Kondensation von linearen Fettalkoholen in Gegenwart basischer Katalysatoren. Typische Beispiele für Guerbetalkohole sind 2-Hexyldecanol, 2-Octyldodecanol, 2-Decyltetradecanol, 2-Dodecylhexadecanol, 2-Tetradecyloctadecanol und 2-Hexadecyleicosanol.

Um eine Verknüpfung zwischen den Carbonsäuren und den Polyhydroxyalkylaminen herstellen zu können, wird die freie Carboxylgruppe zunächst in an sich bekannter Weise mittels Chlorverbindungen in das Säurechlorid oder in das gemischte Säureanhydrid überführt.

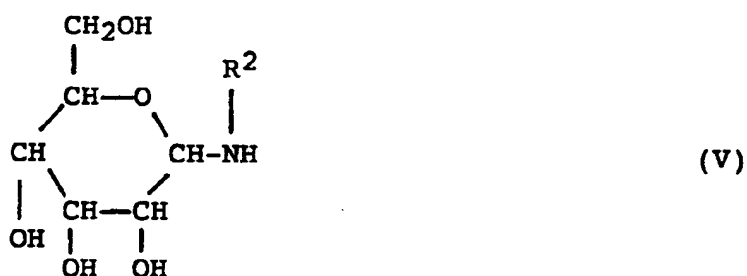
Als Chlorverbindungen zur Herstellung der Säurechloride werden vorzugsweise Phosphortrichlorid oder Thionylchlorid eingesetzt. Üblicherweise kann man die Carbonsäuren und die Chlorverbindungen im molaren Verhältnis 1 : 0,4 bis 1 : 2,5 einsetzen. Die Chlorierung wird vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels bei -10 bis 60°C in Abwesenheit von Wasser durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Benzinfraktionen, Toluol, Ethylacetat, 1,2-Dimethoxyethan, tert.-Butylmethylether oder Tetrahydrofuran in Betracht. Man kann aber auch in der Schmelze ohne Lösungsmittel arbeiten. Nach Abschluß der Reaktion werden die Verunreinigungen, z.B. unterphosphorige Säure abgeschieden, unumgesetztes Chlorierungsmittel abdestilliert oder - wenn es sich nur um geringe Mengen handelt - in der Reaktionsmischung belassen.

In einer Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens können die Carbonsäuren mit Chlorkohlensäurealkylestern in einem inerten Lösungsmittel zu den gemischten Anhydriden umgesetzt werden. Die Umsetzung findet vorzugsweise in Gegenwart eines Säurefängers wie Triethylamin, Tributylamin oder Natrium- bzw. Kaliumcarbonat statt, wobei die Reaktionspartner in etwa molaren

...

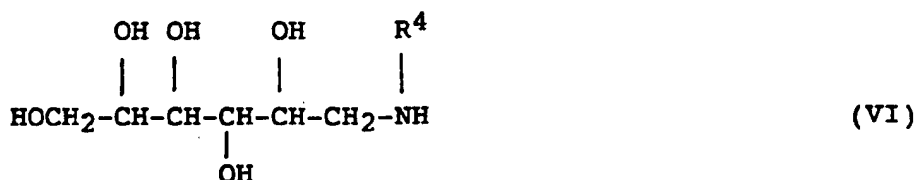
Mengen bei Temperaturen von -10 bis 60°C, vorzugsweise 0 bis 10°C eingesetzt werden. Im Anschluß an die Umsetzung empfiehlt es sich, gebildete Salze abzufiltrieren. In diesem Zusammenhang sei auf die Veröffentlichung von C. Bersena in J. Org.Chem.27, 3489 (1962) verwiesen. Für die nachfolgende Reaktion kann entweder die erhaltene Lösung oder aber deren eingedampfter Rückstand eingesetzt werden.

Als Hydroxyalkylamine, die mit den Säurechloriden bzw. den Anhydriden zur Reaktion gebracht werden, kommen beispielsweise N-Alkylsorbitylamine und insbesondere N-Alkylglucosylamine der Formel V in Betracht,



in der R² vorzugsweise für einen Alkylrest mit 8 bis 22 und insbesondere 12 bis 18 Kohlenstoffatomen steht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden Glucamin oder N-Alkylglucamine der Formel VI eingesetzt,



in der R^4 vorzugsweise für Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere für einen Alkylrest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, steht. Die N-Alkylglucamine werden üblicherweise durch reduktive Aminierung von Glucose mit Fettaminen hergestellt. Daneben können sich sowohl die Glucosylamine als auch die Glucamine beispielsweise auch von Maltose, Fructose oder Palatinose ableiten. Als Beispiele seien N-Methyl-glucamin und N-(2-Hydroxyethyl)-glucamin genannt. Als weitere Hydroxyalkylamine kommen auch Diethanolamin, 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol, 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol und 2,3-Dihydroxypropylamin, in Betracht.

Üblicherweise kann man die Säurechloride bzw. gemischten Anhydride und die Hydroxyalkylamine bzw. Glucosylamine im molaren Verhältnis von 1 : 0,9 bis 1 : 1,1 einsetzen. Die Kondensationsreaktion wird vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von 20 bis 60°C in Gegenwart alkalischer Katalysatoren durchgeführt, wobei die Reaktionszeiten typischerweise 1 bis 10 h betragen können. Als Säurefänger können Soda, Pottasche oder tertiäre Amine wie z.B. Triethylamin eingesetzt werden. Als Lösungsmittel empfiehlt sich beispielsweise Tetrahydrofuran. Im Anschluß können die Produkte durch Umkristallisation beispielsweise aus niederen Alkoholen oder Säulenchromatographie gereinigt werden. Die Kondensation von Aminverbindungen mit Säurechloriden ist grundsätzlich bekannt und wird beispielsweise in der EP-A-0 265 818 (CP Stockhausen) beschrieben.

...

Hautpflegemittel

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft Hautpflegemittel, enthaltend Pseudoceramide der Formel I.

Die erfindungsgemäßen Mittel können die Pseudoceramide in Mengen von 1 bis 50, vorzugsweise von 1 bis 30, insbesondere von 2 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - enthalten und dabei sowohl als "Wasser-in-Öl" als auch "Öl-in-Wasser"- Emulsionen vorliegen; weitere übliche Hilfs- und Zusatzstoffe können in Mengen von 5 bis 95, vorzugsweise 10 bis 80 Gew.-% enthalten sein. Ferner können die Formulierungen Wasser in einer Menge bis zu 99 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-% aufweisen.

Als Trägeröle kommen hierzu beispielsweise in Betracht: Mineralöle, Pflanzenöle, Siliconöle, Fettsäureester, Dialkylether, Fettalkohole und Guerbetalkohole. Als Emulgatoren können beispielsweise eingesetzt werden: Sorbitanester, Monoglyceride, Polysorbate, Polyethylenglycolmono/difettsäureester, hochethoxylierte Fettsäureester sowie hochmolekulare Siliconverbindungen, wie z.B. Dimethylpolysiloxane mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 10.000 bis 50.000. Weitere Zusatzstoffe können sein: Konservierungsmittel wie z.B. p-Hydroxybenzoesäureester; Antioxidantien, wie z.B. Butylhydroxytoluol, Tocopherol; Feuchthaltemittel, wie z.B. Glycerin, Sorbitol. 2-Pyrrolidin-5-carboxylat, Dibutylphthalat, Gelatine, Polyglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 200 bis 600; Puffer, wie z.B. Milchsäure/TEA oder Milchsäure/NaOH; milde Tenside, wie z.B. Alkyloligoglucoside, Fettalkoholethersulfate, Fettsäureisethionate, -tauride und -sarcosinate, Ethercarbonsäuren, Sulfosuccinate, Eiweißhydrolysate bzw. -fettsäurekondensate, Sulfotriglyceride, kurzkettige Glucamide; Phospholipide, Wachse, wie z.B. Bienenwachs, Ozokeritwachs, Paraffinwachs; Pflanzenextrakte, z.B. von Aloe vera; Verdickungsmittel; Farb- und Parfumstoffe, sowie Sonnenschutz-

...

mittel, wie z.B. ultrafeines Titandioxid oder organische Stoffe wie p-Aminobenzoesäure und deren Ester, Ethylhexyl-p-methoxyzimtsäureester, 2-Ethoxyethyl-p-methoxyzimtsäureester, Butylmethoxydibenzoylmethan und deren Mischungen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die Pseudoceramide mit konventionellen Ceramiden, weiteren Pseudoceramiden, Cholesterin, Cholesterinfettsäureestern, Fettsäuren, Triglyceriden, Cerebrosiden, Phospholipiden und ähnlichen Stoffen, abgemischt werden, wobei Liposomen entstehen können.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die Pseudoceramide mit Wirkstoffbeschleunigern, insbesondere mit etherischen Ölen, wie beispielsweise Eucalyptol, Menthol und ähnlichen abgemischt werden.

In einer dritten bevorzugten Ausführungsform können die Pseudoceramide auch in Squalen oder Squalan gelöst und gegebenenfalls mit den anderen genannten Inhaltsstoffen zusammen mit flüchtigen oder nichtflüchtigen Siliconverbindungen als wasserfreie oder beinahe wasserfreie einphasige Systeme formuliert werden. Weitere Beispiele zu Bestandteilen und typischen Zusammensetzungen können beispielsweise der WO 90/01323 (Bernstein) und S.E. Friberg, J. Soc. Cosmet. Chem. 41, 155 (1990) entnommen werden.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die im Sinne der Erfindung als "synthetic barrier lipids" einzusetzenden Pseudoceramide stärken die natürliche Barrierefunktion der Haut gegenüber äußeren Reizen. Sie verbessern Festigkeit, Geschmeidigkeit und Elastizität der Haut, steigern den Feuchtigkeitsgehalt und schützen die Haut vor Austrocknung; zugleich werden feinste Falten geglättet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher die Verwendung von Pseudoceramiden der Formel I als "synthetic barrier lipids" zur Herstellung von Hautpflegemitteln, in denen sie in Mengen von 1 bis 50, vorzugsweise von 1 bis 30, insbesondere von 2 bis 10 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - enthalten sein können. Aber auch spezielle Formulierungen, die flüssigkristalline, lamellare Strukturen bilden, sind zur Erhaltung der Barrierefunktion der Haut besonders vorteilhaft. Diese Formulierungen können angelehnt an die Zusammensetzung der Hornschichtlipide als Hauptbestandteile 5 Gew.-% bis 50 Gew.-% einer Verbindung mit der Formel I, 25 Gew.-% bis 75 Gew.-% gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, deren Alkalisalze oder Gemische der Fettsäuren und ihren Salzen, 10 Gew.-% bis 50 Gew.-% Cholesterin, Phytosterine und/oder Cholesteryl-sulfat, 5 Gew.-% bis 30 Gew.-% Triglyceride (Triolein) und Wachsester, und 2 Gew.-% bis 20 Gew.-% Phospholide, wie Lecithine oder Kepheline, enthalten. Typische Beispiele für derartige Formulierungen sind Hautcremes, Softcremes, Nährcremes, Sonnenschutzcremes, Nachtcremes, Hautöle, Pflegelotionen und Körper-Aerosole.

Das folgende Beispiel soll den Gegenstand der Erfindung näher erläutern, ohne ihn darauf einzuschränken.

...

Beispiel**C_{32/36}-Guerbet-Säure-N-methylsorbitylamid**

Eine Lösung von 140,3 g (0,25 Mol) C_{32/36}-Guerbet-Säure in 500 ml Benzin (60-95 °C) wurden mit 20,6 g (0,15 Mol) Phosphortrichlorid versetzt, 1 Std. bei Raumtemperatur, 4 Std. bei 35 °C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die klare Lösung von der harzigen phosphorigen Säure abdekantiert und die Lösung eingeengt. 58,0 g (0,1 Mol) des pastösen Säurechlorids wurden in 400 ml Toluol gelöst, und unter starkem Rühren langsam zu einer Lösung von 23,4 g (0,12 Mol) N-Methylglucamin in 50 ml Wasser, die mit 100 ml Toluol versetzt war, getropft, bis der pH-Wert der dünnflüssigen Emulsion von 11,2 auf 9,0 abgesunken war. Außerdem wurden 16,8 g (0,42 Mol) Natriumhydroxid in 38 ml Wasser so langsam zugetropft, daß der pH-Wert nicht unter 7,9 sank. Anschließend ließ man das Gemisch 4,5 Std. nachreagieren. 4,5 Std. Nach Stehen über Nacht wurde zur besseren Phasentrennung auf 60°C erwärmt, die Toluolphase abgetrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit je 200 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten Toluolphasen wurden eingedampft und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es wurden 79 g einer fast farblosen wachsartigen Masse als Rückstand erhalten. Der Stickstoffgehalt betrug 90 % der Theorie.

Die Substanz wurde in tert. Butylmethylether gelöst und als wäßrige Emulsion durch Zugabe von Salzsäure neutral bis schwach sauer eingestellt. die organische Phase wurde abgetrennt und eingedampft. Es wurde eine wachsartige Substanz erhalten.

Patentansprüche

1. Pseudoceramide der Formel I,



in der R^1CO für einen verzweigten, gesättigten und/o der ungesättigten Acylrest mit 8 bis 50 Kohlenstoffatomen, R^2 für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls hydroxysubstituierten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, R^3 für einen Hydroxyalkylrest mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und 1 bis 10 Hydroxylgruppen oder einen Glycosylrest steht, mit der Maßgabe, daß die Summe der Kohlenstoffatome der Reste R^1 und R^2 mindestens 16 beträgt.

2. Pseudoceramide nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel I R^1CO für den verzweigten Acylrest einer Guerbetsäure mit 12 bis 36 Kohlenstoffatomen, R^2 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe, R^3 für einen Hydroxyalkylrest mit 6 Kohlenstoffatomen und 5 Hydroxylgruppen oder einen Glucosylrest steht.
3. Verfahren zur Herstellung von Pseudoceramiden der Formel I



in der R^1CO für einen verzweigten, gesättigten und/o der ungesättigten Acylrest mit 8 bis 50 Kohlenstoffatomen, R^2 für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls hydroxysub-

...

stituierten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, R^3 für einen Hydroxyalkylrest mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und 1 bis 10 Hydroxylgruppen oder einen Glycosylrest steht, mit der Maßgabe, daß die Summe der Kohlenstoffatome der Reste R^1 und R^2 mindestens 16 beträgt, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) verzweigte Carbonsäuren der Formel II,



worin $R^1\text{CO}$ die oben angegebene Bedeutung hat, in an sich bekannter Weise mittels Chlorverbindungen in ihre Säurechloride oder gemischten Anhydride überführt und

b) die resultierenden Säurechloride bzw. gemischten Anhydride mit Hydroxyalkylaminen bzw. Glucosylaminen der Formel III kondensiert,



worin R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man verzweigte Carbonsäuren vom Typ der Guerbetsäuren mit 12 bis 36 Kohlenstoffatomen einsetzt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Hydroxylalkylamine Glucosylamine, Glucamine oder 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propan-diol einsetzt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Chlorverbindungen Phosphortrichlorid, Thionylchlorid oder Chlorkohlensäurealkylester einsetzt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Carbonsäure mit der Formel II und die Chlorverbindungen im molaren Verhältnis 1 : 0,9 bis 1 : 1,1 umsetzt.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Säurechloride bzw. die gemischten Anhydride und die Hydroxylalkylamine im molaren Verhältnis 1 : 0,9 bis 1 : 1,1 umsetzt.
9. Hautpflegemittel, enthaltend Pseudoceramide nach Anspruch 1.
10. Verwendung von Pseudoceramiden nach Anspruch 1 als Bestandteil von "synthetic barrier lipids" zur Herstellung von Hautpflegemitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Appl. No.
 PCT/EP 95/02562

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07C233/18 C07C233/20 A61K7/48 C07H15/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 7, 17 February 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 50997, page 535 ; see RN 93495-05-7, 2,6,10,14-Hexadecatetraenamide, N-(2,3-dihydroxypropyl)-3,7,11,15- tetramethyl- & JP,A,60 123 451 (EISAI CO.) ---	1
A	EP,A,0 482 860 (UNILEVER) 29 April 1992 cited in the application see claims ---	1,9,10
A	EP,A,0 455 429 (UNILEVER) 6 November 1991 cited in the application see claims -----	1,9,10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 November 1995

Date of mailing of the international search report

13. 11. 95

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/02562**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Please see attached sheet

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

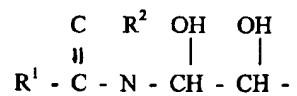
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

For reasons of economy, the search was limited to compounds I of claim 1. The search and the search report are complete for all compounds that contain the following fragment



with R¹ and R² as defined in claim 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/02562

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP-A-60123451	02-07-85	NONE	
EP-A-0482860	29-04-92	AU-B- 639373	22-07-93
		AU-B- 8600291	30-04-92
		CA-A- 2053794	23-04-92
		JP-A- 4282304	07-10-92
		JP-B- 6094449	24-11-94
		US-A- 5198210	30-03-93
		US-A- 5326565	05-07-94
		ZA-A- 9108413	22-04-93
EP-A-0455429	06-11-91	AT-T- 124388	15-07-95
		AU-B- 639323	22-07-93
		AU-B- 7593991	07-11-91
		DE-D- 69110751	03-08-95
		JP-A- 4225907	14-08-92
		JP-B- 7051548	05-06-95
		US-A- 5208355	04-05-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02562

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07C233/18 C07C233/20 A61K7/48 C07H15/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07C C07H A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 7, 17. Februar 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 50997, Seite 535 ; siehe RN 93495-05-7, 2,6,10,14-Hexadecatetraenamide, N-(2,3-dihydroxypropyl)-3,7,11,15- tetramethyl- & JP,A,60 123 451 (EISAI CO.) ---	1
A	EP,A,0 482 860 (UNILEVER) 29. April 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1,9,10
A	EP,A,0 455 429 (UNILEVER) 6. November 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche -----	1,9,10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. November 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

13. 11. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seufert, G

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

Bitte siehe anliegendes Blatt ./.

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

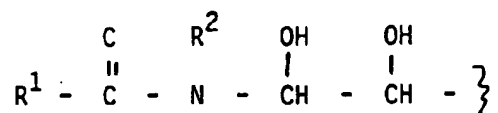
☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/

Aus ökonomischen Gründen wurde die Neuheitssuche für Verbindungen I des Anspruches 1 eingeschränkt. Die Recherche und der Recherchenbericht sind vollständig für alle Verbindungen, die folgendes Fragment enthalten



mit R^1 und R^2 wie sie in Anspruch 1 definiert sind.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. .onales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02562

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP-A-60123451	02-07-85	KEINE	

EP-A-0482860	29-04-92	AU-B- 639373	22-07-93
		AU-B- 8600291	30-04-92
		CA-A- 2053794	23-04-92
		JP-A- 4282304	07-10-92
		JP-B- 6094449	24-11-94
		US-A- 5198210	30-03-93
		US-A- 5326565	05-07-94
		ZA-A- 9108413	22-04-93

EP-A-0455429	06-11-91	AT-T- 124388	15-07-95
		AU-B- 639323	22-07-93
		AU-B- 7593991	07-11-91
		DE-D- 69110751	03-08-95
		JP-A- 4225907	14-08-92
		JP-B- 7051548	05-06-95
		US-A- 5208355	04-05-93
